



世界知的所有権機関  
国際事務局

B3



に基づいて公開された国際出願

C07D 277/34, A61K 31/425

A1

(11) 国際公開番号

WO97/32863

(43) 国際公開日

1997年9月12日(12.09.97)

21) 国際出願番号

PCT/JP97/00639

22) 国際出願日

1997年3月3日(03.03.97)

30) 優先権データ

特願平8/51532

1996年3月8日(08.03.96)

JP

71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

堀居薬品株式会社

TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP/JP)

〒103 東京都中央区日本橋本町三丁目4番1号 Tokyo, (JP)

72) 発明者 ; および

75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)

平良盛三 (TAIRA, Seizo) (JP/JP)

〒261 千葉県千葉市美浜区幸町2-19-10 Chiba, (JP)

杉本 篤 (SUGIMOTO, Atsushi) (JP/JP)

〒299-32 千葉県山武郡大網白里町上谷新田408-32 Chiba, (JP)

74) 代理人

弁護士 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.)

〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号

新大手町ビル331 Tokyo, (JP)

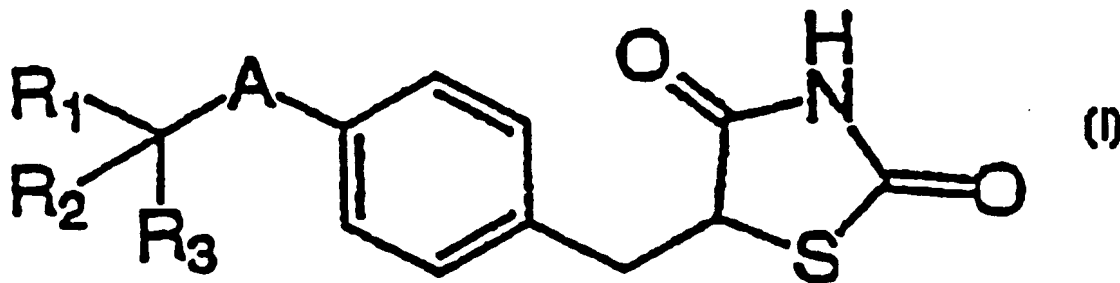
(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類

国際調査報告書

54) Title: THIAZOLIDINE-2,4-DIONE DERIVATIVES

54) 発明の名称 チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体

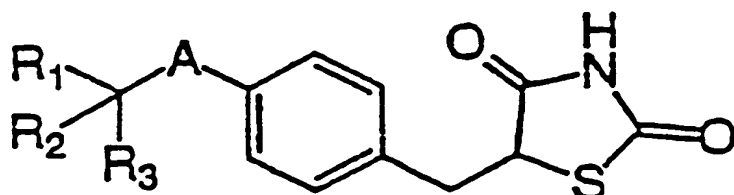


57) Abstract

Novel thiazolidine-2,4-dione derivatives represented by general formula (I); salts of the derivatives; and diabetes remedies containing the same, wherein  $R_1$  is cycloalkyl, substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, or a heterogeneous mono- or bicyclic group containing one or more atoms selected from among nitrogen, oxygen and sulfur;  $R_2$  and  $R_3$  are each independently hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogeno, hydroxy, (optionally protected) amino, phenyl or  $-(CH_2)_n-$  (wherein  $n$  is 2 to 6); and  $A$  is an amide linkage.

(57) 要約

本発明は新規な式



〔式中、 $R_1$  は、シクロアルキル基、無置換もしくは1つ以上の置換基を有するフェニル基、ナフチル基、または少なくとも窒素、酸素、硫黄原子のうちいずれか1種を1個以上含む単環状もしくは二環状複素環を表し、 $R_2, R_3$  は一方あるいは両方とも水素、低級アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基（保護基で保護されても良い）、フェニル基、あるいは $-(CH_2)_n-$  ( $n=2\sim6$ ) を表し、 $A$  はアミド結合を表す〕で表されるチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体及びその塩、及びそれらを含む糖糖尿病治療薬に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	EG	エジプト	LS	レソト	RD	ルドウィグ
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GG	ガイアナ	MC	モナコ	SK	スロバキア
BF	ブルキナファソ	GN	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	HR	クロアチア	MG	マダガスカル	ST	セント・ヘレナ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CL	チリ	IT	イタリア	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CO	コロンビア	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
DK	デンマーク	KK	カザフスタン	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
		KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	UY	ウルグアイ
		LA	ラオス	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## チアソリジン-2, 4-ジオン誘導体

5 産業上の利用分野

本発明は、新規なチアソリジン-2, 4-ジオン誘導体及びそれらを含む糖尿病治療薬に関する。さらに、本発明は、該誘導体製造のための中間体に関する。

従来の技術

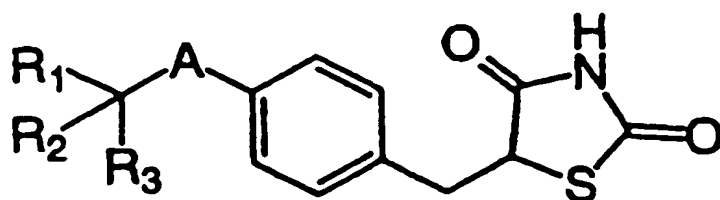
- 10 糖尿病治療薬としてはスルホニルウレア系薬剤及びビグアナイド系薬剤が用いられているが、スルホニルウレア系薬剤は、重篤な低血糖を引き起こし、ビグアナイド系薬剤は、重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。そのため、これらの薬剤の使用には十分な注意が必要であり、ビグアナイド系薬剤はほとんど使用されていない。そのためこれらの欠点のない新しい糖尿病治療薬の開発が望ま
- 15 れている。

発明が解決しようとする課題

- 最近、末梢組織のインスリン抵抗性を軽減することにより、高血糖を改善する薬剤が注目を浴びている。そのような薬剤の代表的なものとしては、CS-045 (三共、特開平3-251530号)、ピオグリタゾン (武田、Chem. Pharm. Bull., 39, 1440(1991))、エングリタゾン (ファイザー、Chem. Pharm. Bull., 34, 319, (1991)) が挙げられる。そのほか、特開平3-90071号、特開平2-167225号、特開平5-92972号、特開平5-239041号、特開平6-500538号、特開平6-503353号などがある。しかし、これまでのインスリン抵抗性解除薬は、作用が弱いか、あるいは副作用があるなどいまだ満
- 25 足すべき状態ではなく、より強力に副作用のない薬剤の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

本発明者は種々の化合物を合成しスクリーニングを進めた結果、式(I)



5

(I)

〔式中、 $R_1$  は、シクロアルキル基、無置換もしくは1つ以上の置換基を有するフェニル基、ナフチル基、または少なくとも窒素、酸素、硫黄原子のうちいずれか1種を1個以上含む単環状もしくは二環状複素環を表し、 $R_2, R_3$  は一方あるいは両方とも水素、低級アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基（保護基で保護されても良い）、フェニル基、あるいは $-(CH_2)_n-$  ( $n=2\sim6$ ) を表し、 $A$  はアミド結合を表す〕

10 で表されるチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体が、優れた血糖低下作用と脂質低下作用を有することを見だし本発明を完成した。

本明細書中、 $R_1$  が表すシクロアルキル基は、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。 $R_1$  が表す無置換かあるいは1つ以上の置換基を有するフェニル基としては、フェニル、2-, 3-, または4-クロロフェニル、2-, 3-, または4-フルオロフェニル、2-, 3-, または4-ブロモフェニル、2-, 3-, または4-ニトロフェニル、2-, 3-, または4-トリル、2-, 3-, または4-メトキシフェニル、2-, 3-, または4-エトキシフェニル、2-, 3-, または4-ベンジルオキシフェニル、2-, 3-, または4-ヒドロキシフェニル、2-, 3-, または4-ビフェニリル、2-, 3-, または4-ジメチルアミノフェニル、4-(p-トルエンスホニルアミド)フェニル、2, 4-ジニトロフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル基等が挙げられる。

25  $R_1$  が表す無置換かあるいは1つ以上の置換基を有するナフチル基としては、1-ナフチル、2-ナフチル、4-メトキシ-1-ナフチル、6-メトキシ-2-ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基等が挙げられる。 $R_1$  が表す無置換かあるいは1つ以上の置換基を有する少なくとも窒素、酸素、硫黄原子のうちいずれか1種を1個以上含む単環状もしくは二環状複素環

としては、2-ピリジル、3-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-インドリル、2-メチル-3-インドリル、5-ヒドロキシ-3-インドリル、5-メトキシ-2-メチル-3-インドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリル、キノリル基等が挙げられる。

- 5 本明細書中、 $R_2$ 、 $R_3$ の低級アルキル基とは、直鎖あるいは分枝鎖のメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基等を表す。 $R_2$ 、 $R_3$ のシクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基等を表す。 $R_2$ 、 $R_3$ のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ基等を表す。 $R_2$ 、 $R_3$ のハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素など
- 10 の原子を表す。

- 好ましい $R_1$ は、シクロヘキシル、フェニル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-トリル、3-トリル、2-トリル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、4-ビフェニリル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-インドリル、2-メチル-3-インドリル、2-メチル-5-メトキシ-3-インドリル基で
- 15
- 20 ある。

好ましい $R_2$ 、 $R_3$ は一方あるいは両方が水素、フッ素、臭素、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ヒドロキシ、メトキシ基あるいは $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ である。

#### 発明の実施の形態

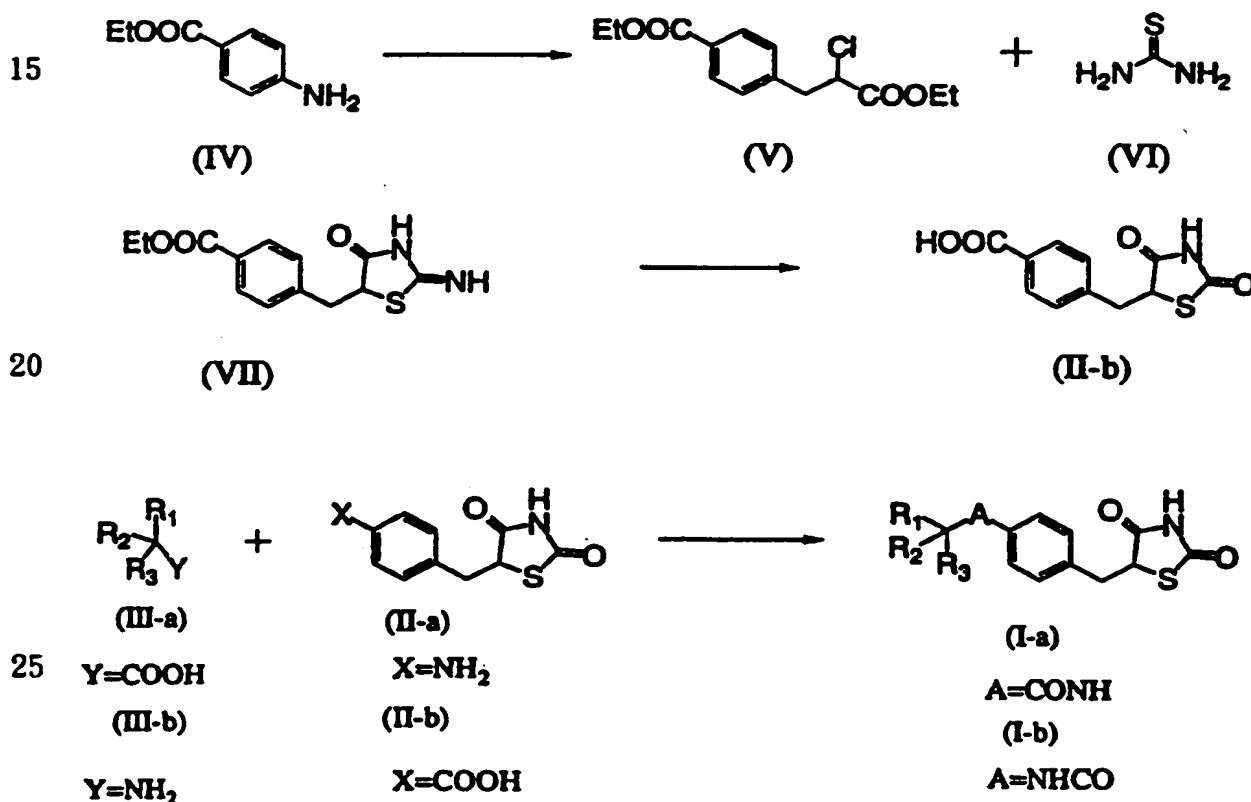
- 25 本発明は、優れた血糖低下作用及び脂質低下作用を有する新規なチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体を提供する。さらに、本発明は、その化合物を製造するために有用な中間体を提供する。

本発明に従えば、式(I)で表されるチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体はスキーム1に示すように、式(II)で表される化合物と式(III)で表される化

化合物とを縮合する事により得られる ( $X \neq Y$ )。

化合物 (IIa、 $X=NH_2$ ) は公知の方法 (Chem. Pharm. Bull., 30, 3580, (1982)) で合成できる。化合物 (IIb、 $X=COOH$ ) はスキーム 1 に示す方法で合成できる。すなわち、アニリン誘導体 (IV) を、塩酸、臭化水素酸等のハロゲン化水素酸の存在下に、亜硝酸ナトリウムなどのジアゾ化剤でジアゾ化し、これに酸化第一銅、塩化銅などの銅触媒の存在下にアクリル酸エステルと反応させることによりエステル誘導体 (V) が得られる。この化合物 (V) をチオ尿素 (VI) と反応させて得られる化合物 (VII) を加水分解する事により化合物 (IIb、 $X=COOH$ ) を得ることができる。いずれの化合物も通常の精製手段、例えば再結晶法、シリカゲルなどの薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製される。

スキーム 1



化合物 (II) はそれ自身公知であるか、公知の方法で合成できる。化合物 (II) と化合物 (III) は、適当な塩基または縮合剤の存在下で反応させる。この反応は、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ピリジン等の溶媒中で行い、塩基としてジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジンなどを用い、縮合補助剤として HORT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、HOSU (N-ヒドロキシスクシンイミド) 等を用い、縮合剤としては DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、WSC.HCl (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩) 等を用いる。反応温度は 0~100℃の間であるが、通常室温で行う。反応時間は 0.5 から 24 時間である。式 (I) で表される化合物の精製は通常の前製手段、例えば再結晶法、シリカゲルなどの薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製される。

本発明化合物 (I) は、チアゾリジン環上に酸性窒素を有しているので塩を形成する。塩の生成は公知の方法、たとえば中和、イオン交換樹脂法などで塩に変換される。塩にはナトリウム、カリウムの様なアルカリ金属の塩、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属及び薬学的に許容され得るアミン類が含まれる。このようなアミン類としては、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、リジン、アルギニンなどの有機塩基が挙げられる。

また本発明化合物は、1 個以上の不斉炭素原子を有するため光学異性体が存在するが、本発明はそれらの光学異性体及びラセミ体も含まれる。

### 実施例

以下の例は、本発明の一部を示すものであるが、本発明はこれらの例により限定されるものではない。例中の「NMR」、「MS」は各々「核磁気共鳴スペクトル」、「質量分析スペクトル (FAB-MS)」を表す。NMR はすべてジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>で測定している。

実施例 1 5-(4-カルボキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン (II-b) の合成

アミノ安息香酸エチルエステル 16.5gをアセトン-水 (165ml-55ml) の混合液に加え、ついで濃塩酸 106mlを加える。この混合液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 9.34g の水溶液 25ml を滴下し、30分攪拌する。ついでこの混合液にエチルアクリレート 80ml を加え、攪拌しながら 40℃前後にて酸化第一銅 1.6g を徐々に  
5 加え更に2時間攪拌する。窒素ガスの発生が終了した後、酢酸エチルを加え2回抽出した。抽出液をシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、化合物(V)を油状物として 17.78g (収率63%) 得た。先に得られた化合物(V) 12.7g、チオウレア(VI) 10.2g、酢酸ナトリウム 11.0gのプロパノール溶液(40ml)を9時間加熱還流する。放冷後、析出物を濾取し、冷プロパノールで洗い、乾燥す  
10 ると化合物(VII)を9.5g得た。得られた化合物(VII) 4.0g を4N塩酸 30ml、エタノール 350mlの混合液に溶解し、8時間加熱還流した。ついでエタノールを減圧留去した後、濃塩酸 20ml を加え、8時間加熱還流した。放冷後、析出物を濾取し、水洗すると、目的化合物を3.5g得た。

NMR(ppm): 3.23(1H, dd), 3.45(1H, dd), 4.97(1H, dd), 7.40(2H, d), 7.89(2H, d),  
15 12.07(1H, bs), 12.90(1H, bs).

MS(M-1):250

実施例2 5-(4-(2-シクロヘキシルアセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、シクロヘ  
20 キシル酢酸 960mg、HOBT 1.03g、WSC.HCl 1.3gをDMF 20ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を  
25 アゾリジン-2, 4-ジオンを 1.7g 得た。

NMR(ppm): 0.94-1.40(5H, m), 1.71-1.90(5H, m), 2.25(2H, d), 3.14(1H, dd),  
3.40(1H, dd), 4.95(1H, dd), 7.23(2H, d), 7.60(2H, d),  
9.91(1H, s), 12.09(1H, bs).

MS(M+1):347

実施例3 5-(4-(2-フェニルアセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.25g、フェニル酢酸 735mg、HOBt 0.83g、WSC. HCl 1.04g をDMF 20ml に溶解し、室温にて一  
5 昼夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-フェニルアセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.32g得た。

10 NMR(ppm); 3.06(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.62(2H, s), 4.87(1H, dd),  
7.16(2H, d), 7.26(1H, m), 7.32(4H, m), 7.53(2H, d),  
10.16(1H, s), 12.00(1H, bs)

MS(M+1); 341

実施例4 5-(4-(2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 2.0g、2-ニトロフェニル酢酸 1.8g、DCC 2.06g を塩化メチレン 50ml に懸濁し、室温にて5時間攪拌した。析出物を濾去し、濾液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを  
20 留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.2g 得た。

NMR(ppm); 3.15(1H, dd), 3.41(1H, dd), 4.20(2H, s), 4.96(2H, dd),  
7.22(2H, d), 7.53(2H, d), 7.61-7.68(2H, m), 7.80(1H, dt),  
25 8.14(1H, dd), 10.3(1H, s), 12.09(1H, bs)

MS(M+1); 386

実施例5 5-(4-(2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)

ロフェニル酢酸 1.5g、DCC 1.54g を塩化メチレン 40ml に懸濁し、室温にて一昼夜攪拌した。析出物を濾去し、濾液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5-(4-(2-(3-ニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 2.25g 得た。

NMR(ppm); 3.15(1H, dd), 3.40(1H, dd), 3.92(2H, s), 4.96(1H, dd),

7.25(2H, d), 7.62(2H, d), 7.72(1H, t), 7.86(1H, d),

8.22(1H, dd), 8.32(1H, d), 10.34(1H, s), 12.09(1H, bs)

10 MS(M+1):386

実施例 6 5-(4-(2-(4-ニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.0g、4-ニトロフェニル酢酸 820mg、DCC 935mg を塩化メチレン 40ml に懸濁し、室温にて一昼夜攪拌した。析出物を濾去し、濾液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5-(4-(2-(4-ニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.35g 得た。

20 NMR(ppm); 3.15(1H, dd), 3.40(1H, dd), 3.90(2H, s), 4.96(1H, dd),

7.26(2H, d), 7.61(2H, d), 7.69(2H, d), 8.28(2H, d),

10.34(1H, s), 12.08(1H, bs)

MS(M+1):386

実施例 7 5-(4-(2-(2, 4-ジニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、2, 4-ジニトロフェニル酢酸 1.53g、HOBt 1.03g、WSC.HCl 1.3g を DMF 20ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチル

WO 97/32863

PCT/JP97/60639

9

を留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。  
この粉末を濾取し乾燥すると 5 - (4 - (2 - (2, 4 - ジニトロフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを 1.78g 得た。

NMR(ppm); 3.07(1H, dd), 3.33(1H, dd), 4.28(2H, s), 4.87(1H, dd),

5 7.18(2H, d), 7.48(2H, d), 7.89(1H, d), 8.54(1H, dd), 8.78(1H, d)  
10.32(1H, s), 12.01(1H, bs)

MS(M+1): 431

実施例 8 5 - (4 - (2 - (2 - メトキシフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの合成

10 5 - (4 - アミノベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン 1.2g、2 - メトキシフェニル酢酸 897mg、HOBt 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この  
15 粉末を濾取し乾燥すると 5 - (4 - (2 - (2 - メトキシフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを 0.96g 得た。

NMR(ppm); 3.06(1H, dd), 3.32(1H, dd), 3.61(2H, s), 3.76(3H, s), 4.87(1H, dd),

6.87-6.98(2H, m), 7.14-7.26(2H, m), 7.53(2H, d), 10.02(1H, s),

12.01(1H, bs)

20 MS(M+1): 371

実施例 9 5 - (4 - (2 - (3 - メトキシフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの合成

5 - (4 - アミノベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン 1.5g、3 - メトキシフェニル酢酸 1.12g、HOBt 1.03g、WSC.HCl 1.3g を DMF 20ml に溶解し、

25 室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5 - (4 - (2 - (3 - メトキシフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを 0.96g 得た。

NMR(ppm): 3.14(1H, dd), 3.40(1H, dd), 3.67(2H, s), 3.83(3H, s),

6.89(1H, dd), 6.92-7.00(2H, m), 7.23-7.62(2H, m), 7.60(2H, d),

10.21(1H, s), 12.08(1H, bs)

MS(M+1): 371

- 5 実施例 10 5-(4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、4-メトキシフェニル酢酸 0.9g、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5-(4-(2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.64g 得た。

NMR(ppm): 3.06(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.54(2H, s), 3.72(3H, s), 4.87(1H, dd)

- 15 6.88(2H, d), 7.16(2H, d), 7.24(2H, d), 7.52(2H, d),

10.08(1H, s), 12.00(1H, bs)

MS(M+1): 371

実施例 11 5-(4-(2-(2-トリル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

- 20 5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、2-トリル酢酸 0.81g、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 20ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5-(4-(2-(2-トリル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.5g 得た。

NMR(ppm): 2.29(3H, s), 3.05(1H, dd), 3.32(1H, dd), 3.67(2H, s), 4.85(1H, dd),

7.12-7.25(6H, m), 7.53(1H, d), 10.14(1H, s), 12.05(1H, bs)

MS(M+1): 355

実施例 12 5-(4-(2-(3-トリル)アセトアミド)ベンジル)チアゾ  
リジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、3-トリ  
ル酢酸 0.81g、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、室温にて  
5 一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和  
炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残  
さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾  
取し乾燥すると 5-(4-(2-(3-トリル)アセトアミド)ベンジル)チア  
ゾリジン-2, 4-ジオンを 1.37g 得た。

10 NMR(ppm); 2.29(3H, s), 3.06(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.57(2H, s), 4.87(1H, dd),  
7.04-7.23(6H, m), 7.53(2H, d), 10.13(1H, s), 12.01(1H, bs)

MS(M+1); 355

実施例 13 5-(4-(2-(4-トリル)アセトアミド)ベンジル)チアゾ  
リジン-2, 4-ジオンの合成

15 5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、4-トリ  
ル酢酸 0.81g、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、室温にて一  
昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さ  
をメタノールに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末  
20 を濾取し乾燥すると 5-(4-(2-(4-トリル)アセトアミド)ベンジル)  
チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.46g 得た。

NMR(ppm); 2.27(3H, s), 3.06(1H, dd), 3.32(1H, dd), 3.56(2H, s), 4.86(1H, dd),  
7.10-7.22(6H, m), 7.52(2H, d), 10.11(1H, s), 12.00(1H, bs)

MS(M+1); 355

25 実施例 14 5-(4-(2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド)ベンジ  
ル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、2-フル  
オロフェニル酢酸 832mg、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、  
室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶

液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5 - (4 - (2 - (2 - フルオロフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4 - ジオンを 1.55g 得た。

5 NMR(ppm); 3.07(1H, dd), 3.32(1H, dd), 3.71(2H, s), 4.87(1H, dd),  
7.13-7.20(4H, m), 7.27-7.41(2H, m), 7.53(2H, d),  
10.19(1H, s), 12.00(1H, bs)

MS(M+1):359

実施例 15 5 - (4 - (2 - (3 - フルオロフェニル) アセトアミド) ベンジ  
10 ル) チアゾリジン-2, 4 - ジオンの合成

5 - (4 - アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4 - ジオン 1.2g、3 - フル  
オロフェニル酢酸 832mg、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、  
室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶  
液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留  
15 去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この  
粉末を濾取し乾燥すると 5 - (4 - (2 - (3 - フルオロフェニル) アセトアミ  
ド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4 - ジオンを 1.51g 得た。

NMR(ppm); 3.06(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.62(2H, s), 4.87(1H, dd),  
7.11-7.18(4H, m), 7.33-7.38(2H, m), 7.52(2H, d), 10.15(1H, s),  
20 12.00(1H, bs)

MS(M+1):359

実施例 16 5 - (4 - (2 - (4 - フルオロフェニル) アセトアミド) ベンジ  
ル) チアゾリジン-2, 4 - ジオンの合成

5 - (4 - アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4 - ジオン 1.2g、4 - フル  
25 オロフェニル酢酸 832mg、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、  
室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶  
液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留  
去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この  
粉末を濾取し乾燥すると 5 - (4 - (2 - (4 - フルオロフェニル) アセトアミ

ド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.54g 得た。

NMR(ppm): 3.07(1H, dd), 3.32(1H, dd), 3.67(2H, s), 4.87(1H, dd),

7.04-7.18(4H, m), 7.33-7.41(2H, m), 7.52(2H, d), 10.17(1H, s),

12.01(1H, bs)

5 MS(M+1): 359

実施例 17 5-(4-(2-(2-クロロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、2-クロロフェニル酢酸 921mg、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、

10 室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5-(4-(2-(2-クロロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.58g 得た。

15 NMR(ppm): 3.07(1H, dd), 3.33(1H, dd), 3.82(2H, s), 4.88(1H, dd),

7.17(2H, d), 7.29-7.32(2H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.54(2H, d),

10.21(1H, s), 12.01(1H, bs)

MS(M+1): 375

実施例 18 5-(4-(2-(3-クロロフェニル)アセトアミド)ベンジル)

20 チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、3-クロロフェニル酢酸 921mg、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、

室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留

25 去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5-(4-(2-(3-クロロフェニル)アセトアミド)

ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.3g 得た。

12.01(1H, bs)

MS(M+1):375

実施例 19 5-(4-(2-(4-クロロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

- 5 5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、4-クロロフェニル酢酸 921mg、HOBt 0.83g、WSC.HCl 1.04g をDMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この
- 10 粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-(4-クロロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.6g 得た。

NMR(ppm):3.07(1H, dd), 3.32(1H, dd), 3.64(2H, s), 4.87(1H, dd),

7.17(2H, d), 7.33-7.38(2H, m), 7.52(2H, d), 10.18(1H, s),

12.01(1H, bs)

- 15 MS(M+1):375

実施例 20 5-(4-(2-(2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

- 5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、2-ヒドロキシフェニル酢酸 1.64g、HOBt 1.66g、WSC.HCl 2.08g をDMF 15ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-(2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを 490mg得た。
- 20

- 25 NMR(ppm):3.06(1H, dd), 3.32(1H, dd), 3.58(2H, s), 4.87(1H, dd),

6.17-6.80(2H, m), 7.03-7.17(4H, m), 7.54(2H, d), 9.48(1H, s),

10.05(1H, s), 12.01(1H, bs)

MS(M+1):357

実施例 21 5-(4-(2-(3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド)ベン

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

1 5

ジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5- (4-アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、3-ヒドロキシフェニル酢酸 822mg、HOBt 0.83g、WSC.HCl 1.04g をDMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5- (4- (2- (3-ヒドロキシフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.41g得た。

NMR(ppm); 3.08(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.52(2H, s), 4.87(1H, dd),  
10 6.62-6.66(1H, m), 6.74-6.76(2H, m), 7.08-7.18(3H, m),  
7.52(1H, d), 10.06(1H, s), 12.00(1H, bs)

MS(M+1); 357

実施例 2 2 5- (4- (2- (4-ヒドロキシフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

15 5- (4-アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、4-ヒドロキシフェニル酢酸 822mg、HOBt 0.83g、WSC.HCl 1.04g をDMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: エタノール=15:1) で精製すると、5- (4- (2- (4-ヒドロキシフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンを粉末として 1.49g得た。

NMR(ppm); 3.05(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.47(2H, s), 4.86(1H, dd), 6.70(2H, d),  
7.10-7.17(4H, m), 7.52(2H, d), 9.24(1H, s), 10.05(1H, s),  
25 12.00(1H, bs)

MS(M+1); 357

実施例 2 3 5- (4- (2- (4-ビフェニリル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5- (4-アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 222mg、ビフェニ

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

1 6

リル酢酸 212mg、HOBT 153mg、WSC.HCl 192mg をDMF 5mlに溶解し、室温にて6時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-(4-ビフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを322mg得た。

NMR(ppm): 3.06(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.68(2H, s), 4.86(1H, dd),

7.17(2H, d), 7.32-7.67(11H, m), 10.19(1H, s), 12.00(1H, bs)

MS(M+1): 417

10 実施例 24 5-(4-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン1.2g、4-ジメチルアミノフェニル酢酸 968mg、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g をDMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:エタノール=20:1)で精製すると5-(4-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを粉末として1.22g得た。

20 NMR(ppm): 2.85(6H, s), 3.05(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.46(2H, s), 4.86(1H, dd),

6.68(2H, d), 7.12-7.16(4H, m), 7.52(2H, d), 10.03(1H, s),

12.00(1H, bs)

MS(M+1): 384

25 実施例 25 5-(4-(2-(1-ナフチル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、1-ナフチル酢酸 1.39g、HOBT 1.03g、WSC.HCl 1.3gをDMF 15ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

17

さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-(1-ナフチル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを1.88g得た。

NMR(ppm); 3.15(1H, dd), 3.37-3.48(1H, m), 4.23(2H, s), 4.96(1H, dd),

5 7.26(2H, d), 7.53-7.67(6H, m), 7.91-8.04(2H, m), 8.21(1H, d),

10.40(1H, s), 12.07(1H, bs)

MS(M+1); 391

実施例26 5-(4-(2-(2-ナフチル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

10 5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、2-ナフチル酢酸 1.39g、HOBT 1.03g、WSC.HCl 1.3gをDMF 15mlに溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾

15 取し乾燥すると5-(4-(2-(2-ナフチル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを1.98g得た。

NMR(ppm); 3.14(1H, dd), 3.40(1H, dd), 3.90(2H, s), 4.95(1H, dd), 7.55(2H, d),

7.52-7.86(5H, m), 7.91-7.99(4H, m), 10.32(1H, s), 12.09(1H, bs)

MS(M+1); 391

20 実施例27 5-(4-(2-(2-ピリジル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、2-ピリジル酢酸塩酸塩 1.17g、トリエチルアミン 0.94ml、HOBT 1.03g、WSC.HCl 1.3gをDMF 15mlに溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-(2-ピリジル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを1.26g得た。

25

NMR(ppm); 3.05(1H, dd), 3.33-3.41(1H, m), 3.82(2H, s), 4.86(1H, dd),

7. 16(2H, d), 7. 23-7. 39(2H, m), 7. 53(2H, d), 7. 71-7. 77(2H, m),

8. 47-8. 50(2H, m), 10. 21(1H, s), 11. 78(1H, bs)

MS(M+1):342

実施例 28 5 - (4 - (2 - (3 - ピリジル) アセトアミド) ベンジル) チア

# 5 ソリジン-2, 4-ジオンの合成

5 - (4 - アミノベンジル) チアソリジン-2, 4-ジオン 1.5g、3-ピリジル酢酸塩酸塩 1.17g、トリエチルアミン 0.94ml、HOBT 1.03g、WSC.HCl 1.3gをDMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留

# 10 去し、残さをメタノールに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。

この粉末を濾取し乾燥すると 5 - (4 - (2 - (3 - ピリジル) アセトアミド) ベンジル) チアソリジン-2, 4-ジオンを 488mg 得た。

NMR(ppm):3. 06(1H, dd), 3. 20-3. 30(1H, m), 3. 69(2H, s), 4. 87(1H, dd),

7. 17(2H, d), 7. 35(1H, dd), 7. 52(2H, d), 7. 73(1H, d),

# 15 8. 45-8. 52(2H, m), 10. 23(1H, s), 11. 94(1H, bs)

MS(M+1):342

実施例 29 5 - (4 - (2 - (2 - チエニル) アセトアミド) ベンジル) チアソリジン-2, 4-ジオンの合成

5 - (4 - アミノベンジル) チアソリジン-2, 4-ジオン 1.5g、2-チエニル酢酸 960mg、HOBT 1.03g、WSC.HCl 1.3gをDMFに溶解し、室温にて一昼夜撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾

# 25 アソリジン-2, 4-ジオンを 1.7g 得た。

NMR(ppm):3. 07(1H, dd), 3. 29-3. 32(1H, m), 3. 35(2H, s), 4. 87(1H, dd),

6. 97(2H, t), 7. 18(2H, d), 7. 38(1H, dd), 7. 52(2H, d), 10. 19(1H, s),

12. 01(1H, bs)

MS(M+1):347

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

1 9

実施例 30 5-(4-(2-(3-チエニル)アセトアミド)ベンジル)チア  
ゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、3-チエ  
ニル酢酸 768mg、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、室温に  
5 て一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、  
残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を  
濾取し乾燥すると 5-(4-(2-(3-チエニル)アセトアミド)ベンジル)  
チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.49g 得た。

10 NMR(ppm); 3.06(1H, dd), 3.32(1H, dd), 3.64(2H, s), 4.87(1H, dd),  
7.08(1H, dd), 7.15-7.18(2H, m), 7.31(1H, d), 7.46-7.54(3H, m),  
10.11(1H, s), 12.00(1H, bs)

MS(M+1); 347

実施例 31 5-(4-(2-(3-インドリル)アセトアミド)ベンジル)チ  
15 アゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、3-イン  
ドリル酢酸 1.18g、HOBT 1.03g、WSC.HCl 1.3g を DMF に溶解し、室温にて一昼  
夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸  
水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さを  
20 メタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し  
乾燥すると 5-(4-(2-(3-インドリル)アセトアミド)ベンジル)チア  
ゾリジン-2, 4-ジオンを 2.08g 得た。

25 NMR(ppm); 3.05(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.70(2H, s), 4.86(1H, dd), 6.98(1H, s),  
7.07(1H, t), 7.15(2H, d), 7.25(1H, d), 7.35(1H, d), 7.53(2H, d),  
7.60(2H, d), 10.07(1H, s), 10.90(1H, bs), 11.99(1H, bs)

MS(M+1); 380

実施例 32 5-(4-(2-(2-メチル-3-インドリル)アセトアミド)  
ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、2-メチ

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

20

ル-3-インドリル酢酸 1.02g、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g をDMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-(2-メチル-3-インドリル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオンを1.74g得た。

NMR(ppm): 2.38(3H, s), 3.05(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.66(2H, s), 4.86(1H, dd),

6.89-7.00(2H, m), 7.15(2H, d), 7.23(1H, d), 7.49-7.54(3H, m),

10.04(1H, s), 10.81(1H, bs), 12.01(1H, bs)

10 MS(M+1):394

実施例33 5-(4-(2-(5-メトキシ-2-メチル-3-インドリル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン 1.2g、5-メトキシ-2-メチル-3-インドリル酢酸 1.18g、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g をDMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-エタノール:30:1)で精製すると、5-(4-(2-(5-メトキシ-2-メチル-3-インドリル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオンを粉末として1.46g得た。

NMR(ppm): 2.36(3H, s), 3.05(1H, dd), 3.01(1H, dd), 3.62(2H, s), 3.71(3H, s),

4.86(1H, dd), 6.62(1H, dd), 7.08(1H, d), 7.15(2H, d), 7.53(2H, d),

10.04(1H, s), 10.64(1H, s), 12.01(1H, bs)

MS(M+1):424

25 実施例34 5-(4-(2-メチル-2-(R)-フェニルアセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン 1.48g、2-(R)-フェニルプロピオン酸 1.0g、HOBT 1.02g、WSC.HCl 1.28g をDMF 15ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

2 1

酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さを酢酸エチルに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5 - (4 - (2 - メチル - 2 - (R) - フェニルアセトアミド) ベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを 1.76g 得た。

- 5 NMR(ppm): 1.41(3H, d), 3.05(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.82(1H, q), 4.86(1H, dd),  
7.15(2H, dd), 7.19-7.41(5H, m), 7.53(2H, d), 10.03(1H, s),  
11.99(1H, bs)

MS(M+1): 355

- 実施例 3 5 5 - (4 - (2 - メチル - 2 - (S) - フェニルアセトアミド) ベ  
10 ンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの合成

- 5 - (4 - アミノベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン 1.48g、2 - (S) - フェニルプロピオン酸 1.0g、HOBT 1.02g、WSC. HCl 1.28g を DMF 15ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エ  
15 チルを留去し、残さを酢酸エチルに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5 - (4 - (2 - メチル - 2 - (S) - フェニルアセトアミド) ベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを 1.68g 得た。

- 20 NMR(ppm): 1.41(3H, d), 3.05(1H, dd), 3.31(1H, dd), 3.81(1H, q), 4.86(1H, dd),  
7.18(2H, d), 7.20-7.41(7H, m), 7.53(2H, d), 10.04(1H, s),  
11.99(1H, bs)

MS(M+1): 355

- 実施例 3 6 5 - (4 - (2 - エチル - 2 - フェニルアセトアミド) ベンジル)  
チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの合成

- 5 - (4 - アミノベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン 1.5g、2 - フェ  
25 ニル酪酸 1.2g、HOBT 1.03g、WSC. HCl 1.3g を DMF 20ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

2 2

チアゾリジン-2, 4-ジオンを 2.12g 得た。

NMR(ppm); 0.94(3H, t), 1.70-1.85(1H, m), 2.02-2.21(1H, m), 3.13(1H, dd),

3.39(1H, dd), 3.63(1H, dd), 4.94(1H, dd), 7.22(2H, d),

7.28-7.49(5H, m), 7.61(2H, d), 10.16(1H, s), 12.09(1H, bs)

5 MS(M+1); 369

実施例 37 5-(4-(2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、2-シクロペンチル-2-フェニル酢酸 1.4g、HOBT 1.03g、WSC.HCl 1.3g を DMF 15 ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製すると、5-(4-(2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを粉末して 1.46g 得た。

NMR(ppm); 0.85-1.90(8H, m), 2.48-2.70(1H, m), 3.04(1H, dd), 3.26-3.39(3H, m),

4.85(1H, dd), 7.11-7.53(9H, m), 10.05(1H, s), 11.99(1H, bs)

MS(M+1); 409

20 実施例 38 5-(4-(2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 0.75g、2-シクロヘキシル-2-フェニル酢酸 833mg、HOBT 620mg、WSC.HCl 776mg を DMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：エタノール=20:1）で精製すると、5-(4-(2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを粉末として 1.11g 得た。

NMR(ppm); 0.74(1H, m), 1.03-1.20(5H, m), 1.58-1.81(4H, m), 2.03(1H, m),

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

2 3

3. 04(1H, dd), 3. 27-3. 33(2H, m), 4. 85(1H, dd), 7. 14(2H, d),

7. 20-7. 40(4H, m), 7. 51(2H, d), 10. 07(1H, s), 12. 00(1H, bs)

MS(M+1);423

実施例 3 9 5 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジフェニルアセトアミド) ベンジル) チアゾ

5 リジン-2, 4-ジオンの合成

5 - ( 4 - アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、ジフェニル酢酸 1.15g、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残

10 さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジフェニルアセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.94g 得た。

NMR(ppm);3. 07(1H, dd), 3. 32(1H, dd), 4. 87(1H, dd), 5. 16(1H, s), 7. 17(2H, d),

7. 21-7. 38(10H, m), 7. 55(2H, d), 10. 40(1H, s), 12. 01(1H, bs)

15 MS(M+1);417

実施例 4 0 5 - ( 4 - ( 2 - メトキシ-2-フェニルアセトアミド) ベンジル)

チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5 - ( 4 - アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、2-メトキシ-2-フェニル酢酸 897mg、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g を DMF 10ml に

20 溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると 5 - ( 4 - ( 2 - メトキシ-2-フェニルアセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンを 1.82g得た。

25 NMR(ppm);3. 06(1H, dd), 3. 32(1H, dd), 3. 36(3H, s), 4. 82(1H, dd), 4. 88(1H, dd),

7. 16(2H, d), 7. 32-7. 36(3H, m), 7. 38-7. 50(2H, m), 7. 61(2H, d),

10. 03(1H, s), 12. 02(1H, bs)

MS(M+1);371

5 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジエチル-2-フェニルアセトアミド) ベン

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

2 4

ジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

- 5- (4-アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、2-エチル-2-フェニル酪酸 1.04g、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g をDMF 10ml に溶解し、60℃にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製すると5- (4- (2, 2-ジエチル-2-フェニルアセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンを粉末として 0.66g得た。

10 NMR(ppm): 0.66(6H, t), 1.94-2.16(4H, m), 3.04(1H, dd), 3.30(1H, dd),  
4.86(1H, dd), 7.12(2H, d), 7.20-7.38(5H, m), 7.48(2H, d),  
8.97(1H, s), 12.00(1H, bs)

MS(M+1): 397

実施例 42 5- (4- (2, 2, 2-トリフェニルアセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

- 15 5- (4-アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、トリフェニル酢酸 1.56g、HOBT 0.83g、WSC.HCl 1.04g をDMF 10ml に溶解し、60℃にて、二昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製すると5- (4- (2, 2, 2-トリフェニルアセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンを粉末として 377mg得た。

20 NMR(ppm): 3.05(1H, dd), 3.30(1H, dd), 4.87(1H, dd), 7.14(2H, d),  
7.22-7.36(15H, m), 7.46(2H, d), 9.03(1H, s), 12.01(1H, bs)

MS(M+1): 493

- 25 実施例 43 5- (4- (2-メチル-2- (2-ニトロフェニル) アセトアミド) ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5- (4-アミノベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 3.03g、2- (2-ニトロフェニル) プロピオン酸 2.66g、HOBT 2.1g、WSC.HCl 2.62g をDMF 30ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

2 5

5 %クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、水に滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-メチル-2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを3.8

5 7g得た。

NMR(ppm); 1. 57(3H, d), 3. 10(1H, dd), 3. 36(1H, dd), 4. 30(1H, q), 4. 90(1H, dd),

7. 20(2H, d), 7. 53(2H, d), 7. 55-7. 60(1H, m), 7. 70-7. 80(2H, m)

8. 00(1H, d), 10. 15(1H, s), 12. 01(1H, bs)

MS(M+1); 400

10 実施例 4 4 5-(4-(2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.5g、2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 1.3g、HOBT 1.03g、WSC. HCl 1.3gをDMF 10mlに溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5

15 %クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを留去し、残さをメタノールに溶解し、ヘキサンに滴下すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5-(4-(2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)アセトアミド)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを2.21g得た。

20 NMR(ppm); 1. 46(3H, d), 3. 07(1H, dd), 3. 35(1H, dd), 4. 00(1H, q), 4. 86(1H, dd),

7. 16(2H, d), 7. 51(2H, d), 7. 66(2H, d), 8. 21(2H, d), 10. 18(1H, s),

11. 99(1H, bs)

MS(M+1); 400

実施例 4 5 5-(4-(1-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルアミノ)

25 ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.2g、1-フェニル-1-シクロプロパンカルボン酸 876mg、HOBT 0.83g、WSC. HCl 1.04gをDMF 10mlに溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、

水、5 %クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄

した。酢酸エチルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：エタノール＝10：1）で精製すると5-（4-（1-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルアミノ）ベンジル）チアゾリジン-2，4-ジオンを粉末として1.35g得た。

- 5 NMR(ppm): 1.08-1.12(2H, m), 1.41-1.45(2H, m), 3.05(1H, dd), 3.30(1H, dd),  
4.86(1H, dd), 7.12(2H, d), 7.24-7.48(7H, m), 9.00(1H, s),  
11.99(1H, bs)

MS(M+1): 367

- 実施例46 5-（4-（1-フェニル-1-シクロペンタンカルボニルアミノ）  
10 ベンジル）チアゾリジン-2，4-ジオンの合成

5-（4-アミノベンジル）チアゾリジン-2，4-ジオン 1.5g、1-フェニル-1-シクロペンタンカルボン酸 960mg、HOBt 1.03g、WSC.HCl 1.3gをDMF 20mlに溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。

- 15 酢酸エチルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製すると5-（4-（1-フェニル-1-シクロペンタンカルボニルアミノ）ベンジル）チアゾリジン-2，4-ジオンを粉末として1.51g得た。

- 20 NMR(ppm): 1.72-2.10(5H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.12(1H, dd), 3.38(1H, dd),  
4.94(1H, dd), 7.18-7.72(9H, m), 9.24(1H, s), 12.08(1H, bs)

MS(M+1): 395

- 実施例47 5-（4-ベンジルアミノカルボニルベンジル）チアゾリジン-2，  
4-ジオンの合成

- 5-（4-カルボキシベンジル）チアゾリジン-2，4-ジオン 330mg、ベン  
25 ジルアミン塩酸塩 363mg、トリエチルアミン 0.3ml、HOBt 323mg、WSC.HCl 404mgをDMF 5mlに溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを減圧留去し、エーテル-ヘキサンより粉末化すると、5-（4-ベンジルアミノカルボニルベンジル）チアゾリジン-2，4-ジオン

WO 97/32863

PCT/JP97/00639

27

を粉末として 670mg得た。

NMR(ppm); 3.20(1H, dd), 3.43(1H, dd), 4.47(2H, d), 4.97(1H, dd),  
7.20-7.36(7H, m), 7.84(2H, d), 9.02(1H, t), 12.07(1H, bs)

MS(M+1):341

- 5 実施例 48 5-(4-(4-ニトロベンジルアミノカルボニル)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(4-カルボキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 251mg、4-ニトロベンジルアミン塩酸塩 189mg、トリエチルアミン 0.14ml、HOBT 153mg、WSC.HCl 192mg を DMF 5ml に溶解し、室温にて、6 時間攪拌した。反応混合物

- 10 に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを減圧留去し、エーテル-ヘキサンより粉末化すると、5-(4-(4-ニトロベンジルアミノカルボニル)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを粉末として 315mg得た。

NMR(ppm); 3.21(1H, dd), 3.44(1H, dd), 4.59(2H, d), 4.97(1H, dd), 7.37(2H, d),

- 15 7.58(2H, d), 7.85(2H, d), 8.20(2H, d), 9.17(1H, t), 12.06(1H, bs)

MS(M+1):386

- 実施例 49 5-(4-(2-ニトロベンジルアミノカルボニル)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの合成

- 5-(4-カルボキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 251mg、2-ニトロベンジルアミン 152mg、HOBT 153mg、WSC.HCl 191mg を DMF 5ml に溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを減圧留去し、エーテル-ヘキサンより粉末化すると、5-(4-(2-ニトロベンジルアミノカルボニル)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを粉末

- 25 として 235mg得た。

NMR(ppm); 3.22(1H, dd), 3.45(1H, dd), 4.60(2H, d), 4.97(1H, dd),

7.36-8.04(8H, m), 9.20(1H, t), 12.06(1H, bs)

MS(M+1):386

- 実施例 50 5-(4-((R)- $\alpha$ -メチルベンジルアミノカルボニル)ベンジ

ル) チアソリジン-2, 4-ジオンの合成

5- (4-カルボキシベンジル) チアソリジン-2, 4-ジオン 1.0g、(R)- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 482mg、HOBt 610mg、WSC.HCl 766mg をDMF 10 mlに溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、5 %クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを減圧留去し、残さを酢酸エチルに溶解し、ヘキサン中に滴下し攪拌すると、粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5- (4-((R)- $\alpha$ -メチルベンジルアミノカルボニル) ベンジル) チアソリジン-2, 4-ジオンを粉末として 1.25g得た。

10 NMR(ppm): 1.47(3H, d), 3.18(1H, dd), 3.44(1H, dd), 4.96(1H, dd), 5.16(1H, q), 7.18-7.41(7H, m), 7.84(2H, dd), 8.78(1H, d), 12.06(1H, bs)

MS(M+1): 355

実施例 51 5- (4-((S)- $\alpha$ -メチルベンジルアミノカルボニル) ベンジル) チアソリジン-2, 4-ジオンの合成

15 5- (4-カルボキシベンジル) チアソリジン-2, 4-ジオン 1.0g、(S)- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 482mg、HOBt 610mg、WSC.HCl 766mg をDMF 10 mlに溶解し、室温にて一昼夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、5 %クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチルを減圧留去し、残さを酢酸エチルに溶解し、ヘキサンに滴下すると、  
20 粉末が析出してくる。この粉末を濾取し乾燥すると5- (4-((S)- $\alpha$ -メチルベンジルアミノカルボニル) ベンジル) チアソリジン-2, 4-ジオンを粉末として 1.22g得た。

NMR(ppm): 1.47(3H, d), 3.20(1H, dd), 3.43(1H, dd), 4.96(1H, dd), 5.16(1H, q), 7.18-7.41(7H, m), 7.84(2H, dd), 8.77(1H, d), 12.06(1H, bs)

25 MS(M+1): 355

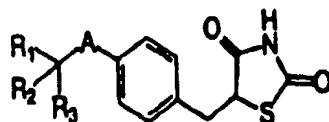
実施例 2 ~ 51 の化合物の化学構造式を表 1 に示した。

WO 97/32863

PCT/JP97/00639


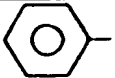
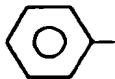
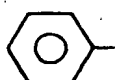

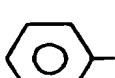
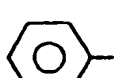
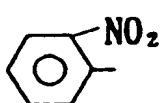
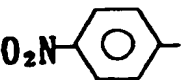

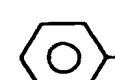
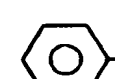
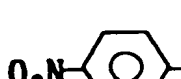
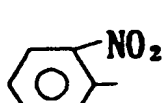
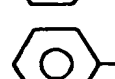

29

表1



No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A	No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A
2		H	H	CONH	21		H	H	CONH
3		H	H	CONH	22		H	H	CONH
4		H	H	CONH	23		H	H	CONH
5		H	H	CONH	24		H	H	CONH
6		H	H	CONH	25		H	H	CONH
7		H	H	CONH	26		H	H	CONH
8		H	H	CONH	27		H	H	CONH
9		H	H	CONH	28		H	H	CONH
10		H	H	CONH	29		H	H	CONH
11		H	H	CONH	30		H	H	CONH
12		H	H	CONH	31		H	H	CONH
13		H	H	CONH	32		H	H	CONH
14		H	H	CONH	33		H	H	CONH
15		H	H	CONH	34		Me	H	CONH
16		H	H	CONH	35		H	Me	CONH
17		H	H	CONH					

(表1のつづき)

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A
39			H	CONH
40		MeO	H	CONH
41		Et	Et	CONH
42				CONH
43		Me	H	CONH
44		Me	H	CONH
45		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CONH
46		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		CONH
47		H	H	NHCO
48		H	H	NHCO
49		H	H	NHCO
50		Me	H	NHCO
51		H	Me	NHCO

次に、本発明化合物の血糖低下作用試験及び脂質低下作用試験を示す。

#### 血糖低下作用試験

ウリスティクス（バイエル三共）で尿糖が陽性であることを確認したKK-Ay マウスを1群6匹用い、本発明化合物および対照としてピオグリタゾン 100mg/kg を経口投与した。投与直前及び投与24時間後に尾静脈から採血を行い、遠心（3000rpm, 10min）して得られた血清中のグルコース量をグルコースBテストワコー（和光純薬）で測定し、血糖低下率を求めた。その結果を表2に示す。化合物番号はそれぞれ実施例の番号に相当する。

表2

10		
	化合物番号	血糖低下率（％）
15	13	14
	15	14
	16	40
	18	38
	24	13
	31	13
20	34	54
	35	24
	37	29
	38	24
	45	42
	47	16
25	50	23
	51	10
	ピオグリタゾン	8

上記結果から、本発明化合物が優れた血糖低下作用を示すことが明らかになった。

次に、本発明化合物の血糖低下作用試験及び脂質低下作用試験を示す。

### 血糖低下作用試験

ウリスティクス（バイエル三共）で尿糖が陽性であることを確認したKK-Ay マウスを1群6匹用い、本発明化合物および対照としてピオグリタゾン 100mg/kg を経口投与した。投与直前及び投与24時間後に尾静脈から採血を行い、遠心（3000rpm, 10min）して得られた血清中のグルコース量をグルコースBテストワコー（和光純薬）で測定し、血糖低下率を求めた。その結果を表2に示す。化合物番号はそれぞれ実施例の番号に相当する。

表2

10

化合物番号	血糖低下率（％）
13	14
15	14
15	16
18	38
24	13
31	13
34	54
20	35
37	29
38	24
45	42
47	16
25	50
51	10
ピオグリタゾン	8

上記結果から、本発明化合物が優れた血糖低下作用を示すことが明らかになった。

### 脂質低下作用

- ウリスティクス（バイエル三共）で尿糖が陽性であることを確認したKK-Ay マウスに、本発明化合物を経口投与し、トリグリセリドGテストワコー（和光純薬）で血清トリグリセリドを測定した結果、本発明化合物は優れた血清中トリグリセリド低下作用を示した。

式（1）で表される本発明化合物またはその塩を上記の目的で用いるには、経口または非経口投与のための各種の医薬組成物の形態、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、懸濁剤、注射剤、坐剤等の形態で使用する事ができる。製剤化の際には、通常の製剤担体を用い常法により製造する。

- 10 経口組成物には、通常の賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、湿潤剤等の添加剤を用いることができる。また、液剤としては、水性もしくは油性懸濁液、乳濁液、シロップ、エリキシル剤等の形態であってもよく、あるいは使用前水または他の適当な溶媒で再溶解可能な凍結乾燥物などがあげられる。これら液体製剤には、懸濁化剤、湿潤剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含有しても良い。

本発明化合物をヒトに投与する場合の投与量は、0.005mg～400mg/日、好ましくは、0.05mg～160mg/日である。しかしながら、治療の目的でヒトに投与されるときにの用量は、病気の重症度、年齢あるいは体重等により適宜調節される。

- 20 なお、急性毒性試験の結果、本発明化合物は毒性について問題はなかった。

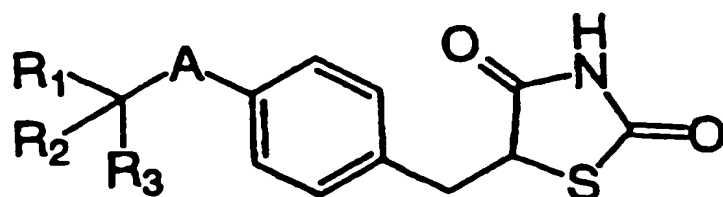
### 発明の効果

本発明の式（1）で表される化合物は、優れた血糖低下作用及び脂質低下作用を示す。本発明により糖尿病治療薬として優れた性質を有する新規化合物を提供することができた。

- 25 また式（11b）で示される化合物は、式（1b）で示される化合物を製造する際の中間体として重要であり、この化合物を経由することにより、（1b）で表される本発明の化合物を容易に製造することができた。

## 請求の範囲

## 1. 式



(I)

〔式中、R<sub>1</sub> は、シクロアルキル基、無置換もしくは1つ以上の置換基を有するフェニル基、ナフチル基、または少なくとも窒素、酸素、硫黄原子のうちいずれか1種を1個以上含む単環状もしくは二環状複素環を表し、R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> は一方あるいは両方とも水素、低級アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基（保護基で保護されても良い）、フェニル基、あるいは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n=2~6) を表し、A はアミド結合を表す〕で表されるチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体及びその塩。

2. Aが-NHCO-である請求項1に記載のチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体及びその塩。

3. Aが-COHN-である請求項1に記載のチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体及びその塩。

4. 5-(4-(1-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩。

5. 請求項1~4のいずれか1項に記載のチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体、またはその塩を有効成分として含有する糖尿病治療薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00639

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D277/34, A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D277/34, A61K31/425

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 1-299289, A (Pfizer Inc.), December 4, 1989 (04. 12. 89), Claim & WO, 8908652, A & EP, 389699, A & US, 5330998, A	1-3, 5
X	Hulin, Bernard, et al., "Novel Thiazolidine-2,4- diones as Potent Euglycemic Agents", J. Med. Chem., Vol. 35, No. 10, (1992), p. 1853-1864, particularly refer to p. 1858	1-3, 5
P,Y	JP, 8-333355, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), December 17, 1996 (17. 12. 96) (Family: none)	1 - 5
P,A	JP, 8-157462, A (Terumo Corp.), June 18, 1996 (18. 06. 96) (Family: none)	1 - 5
P,Y	WO, 96/38428, A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), December 5, 1996 (05. 12. 96) (Family: none)	1 - 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 19, 1997 (19. 05. 97)

Date of mailing of the international search report

May 27, 1997 (27. 05. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00639

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP, 8-143556, A (Terumo Corp.), June 4, 1996 (04. 06. 96) (Family: none)	1 - 5

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/00639

発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C 07 D 277 / 34, A 61 K 31 / 425

調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C 07 D 277 / 34, A 61 K 31 / 425

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS Online

関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 1-299289, A (ファイザー・インコーポレーテッド), 4, 12月, 1989 (04, 12, 89), 特許請求の範囲等 & WO, 8908652, A & EP, 389699, A & US, 5330998, A	1-3, 5
X	Hulin, Bernard, et al, "Novel Thiazolidine-2,4-diones as Potent Euglycemic Agents", J. Med. Chem., 第35巻, 第10号, (1992), p.1853-1864 特にp. 1858参照	1-3, 5
P, Y	J P, 8-333355, A (杏林製薬株式会社) 17, 12月, 1996 (17, 12, 96), (ファミリーなし)	1-5
P, A	J P, 8-157462, A (テルモ株式会社) 18, 6月, 1996 (18, 06, 96), (ファミリーなし)	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.05.97

国際調査報告の発送日

(27.05.97)

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡部 義恵

4 C

9283

電話番号

03-3581-1101

内線

3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P. Y	WO, 96/38428, A1 (杏林製薬株式会社) 5. 12月. 1996 (05. 12. 96), (ファミリーなし)	1-5
P. A	JP, 8-143556, A (テルモ株式会社) 4. 6月. 1996 (04. 06. 96), (ファミリーなし)	1-5